

정신과적 질환에 대한 새로운 약물요법

우 영 섭 · 박 원 명* | 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과

Recent advances in the pharmacotherapy of psychiatric disorders

Young Sup Woo, MD · Won-Myong Bahk, MD*

Department of Psychiatry, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Won-Myong Bahk, E-mail: wmbahk@catholic.ac.kr

Received August 19, 2011 · Accepted September 4, 2011

Psychopharmacology has developed over approximately the past five decades. The remarkable proliferation of information in this area has made it difficult for clinicians to understand the characteristics of various psychotropic agents. Atypical antipsychotics including amisulpride, asenapine, aripiprazole, blonanserin, clozapine, iloperidone, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone, and zotepine cause fewer extrapyramidal problems and have many clinical applications, but they can cause metabolic disturbances. Mood stabilizers and lamotrigine are widely used for bipolar disorder. Other novel anticonvulsants such as topiramate, oxcarbazepine, gabapentin, tiagabine, pregabalin, vigabatrin, levetiracetam, and riluzole have also been tested with diverging or inconclusive results. Antidepressants are commonly used in the clinical treatment of depression and anxiety disorder. However, the mechanism of action of medications used in the treatment of psychiatric disorders remains unclear. Understanding the mechanisms of action and clarifying the diagnosis may enhance the treatment outcome in psychiatry. In this review, we analyzed clinical pharmacology data for each drug within a class and discussed clinical strategies for administering currently available antipsychotics, mood stabilizer/anticonvulsants, and antidepressants widely used for various psychiatric indications.

Keywords: Psychopharmacology; Antipsychotics; Mood stabilizers; Anticonvulsants; Antidepressive agents

서 론

정신과적 질환은 사회적, 개인적으로 심각한 장애를 초래하는 질환이다. 세계보건기구(World Health Organization)에 의하면 모든 질환으로 인한 장애를 합산할 때 그

중 31%가 정신과적 질환에 의한 것이며, 2030년에는 주요 우울증이 질환 부담 측면에서 전체 질환 중 가장 심각한 질환이 될 것으로 예상하고 있다[1,2]. 미국의 경우 전체 인구 중 약 28%가 평생 중 불안장애 진단기준을 만족하며, 20% 이상이 우울증 진단기준을 만족한다[3]. 따라서 정신과적 질환의

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

적절한 치료는 사회적, 개인적 측면의 건강과 안녕을 위하여 매우 중요한 부분을 차지한다.

주요 정신과적 질환의 치료에는 약물치료로 대표되는 생물학적 치료와 정신치료로 대표되는 정신사회적 치료가 적용되며, 정신치료와 약물치료는 서로 무관한 것처럼 보이지만 실제 임상에서 보완적 역할을 하고 있다[4]. 20세기 중반까지는 정신치료가 주를 이루었으나 1950년대 초, chlorpromazine의 출현 이래로 정신약물학이 많은 발전을 이루면서 약물치료가 신속하고 효과적인 치료 방법으로 자리를 차지하게 되었다[4]. 최근 신경생물학과 약리학 등 인접 학문의 비약적인 발전에 힘입어 정신과적 약물의 작용기전이 규명되고 있으며, 또한 정신과적 질환의 생물학적 발병기전에 대한 새로운 이론들도 제시되고 있다. 특히 1980년대 이후 지난 30여 년 동안 새로운 항정신병약물, 항우울제 그리고 기분조절제들이 개발되면서 주요 정신과 질환의 약물치료 전략이 급격히 변화하고 있다[5].

이에 본고에서는 최근 주요 정신과적 질환에 대한 약물요법의 변화와 발전을 가장 주요한 치료 약물들을 중심으로 소개하고자 한다.

비정형 항정신병약물

Haloperidol, chlorpromazine, trifluoperazine 등 정형 항정신병약물은 1950년대 이후 정신분열병의 치료에 사용되어 왔으며, 1990년대 이후에는 비정형 항정신병약물이 사용되기 시작하였다. 정형 항정신병약물은 dopamine-2 (D2) 수용체 길항제로 주로 작용하는 반면 비정형 항정신병약물은 D2 수용체 이외에도 serotonin-2a (5-HT2a) 수용체 길항제로도 주 작용을 한다[6]. 비정형 항정신병약물에는 amisulpride, asenapine, aripiprazole, blonanserin, clozapine, iloperidone, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone, zotepine 등의 약물이 포함된다.

1. Risperidone

Risperidone은 D2 수용체에 강한 길항작용을 나타낸다.

정신분열병과 양극성 조증 환자에서 흔히 사용되며, 소아 청소년 자폐 환자에서도 사용될 수 있는데 이 경우에는 1-3 mg/day의 저용량이 투여된다[6]. 일반적으로 저용량은 자폐 등의 소아 청소년 환자나 초조(agitation) 증상에 대하여 사용되고 고용량은 주로 정신분열병과 양극성 조증에서 사용된다. Risperidone은 아직까지 우울증이나 불안장애에 허가되지는 않았지만, 일부 연구들에 의하면 저용량의 risperidone 부가요법은 치료저항성 우울증에 효과적이었다[6].

2. Paliperidone

Paliperidone은 risperidone의 활성대사물이다. 따라서 risperidone과 거의 유사한 성질을 지닐 것으로 생각되며 기립성 저혈압, 대사성 부작용 등 일부 부작용 측면에서는 risperidone에 비하여 개선되었다고 알려져 있다. Paliperidone은 정신분열병 환자에게는 평균 6-12 mg/day가 사용된다. 그러나 paliperidone은 risperidone과는 달리 정신분열병 이외의 다른 정신과적 질환에 대한 효과의 근거는 아직 부족하다[6].

3. Olanzapine

Olanzapine은 비정형 항정신병약물 중 가장 효능이 우수하다고 알려진 clozapine과 분자 구조가 가장 유사한 약물이다[7]. Olanzapine은 정신분열병, 양극성 장애 조증, 우울증 및 혼재성 삽화에 효과적이며 양극성 장애의 유지기 치료에도 효과적이다. Olanzapine은 단독 요법으로는 자폐, 불안 장애에 허가를 받지 못하였으나 일부 연구 결과들에 의하면 이러한 질환들에 대해서도 효과적일 수 있다[6]. 또한 olanzapine과 항우울제인 fluoxetine의 병합요법은 양극성 우울증과 치료저항성 우울증에 대하여 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)의 승인을 받았다[8]. Olanzapine은 risperidone이나 paliperidone에 비하여 다소 복잡한 약물역학적 특성을 갖는데, olanzapine은 D2, 5-HT2a 수용체뿐만 아니라 5-HT2c 수용체를 차단한다[7]. 이론적으로 5-HT2c 수용체 차단은 dorsolateral prefrontal cortex의 dopamine 활성을 증가시켜 주의, 집

중, 실행 기능 등을 향상시킨다. 반면 olanzapine은 histamine-1 수용체, muscarine 수용체를 차단하여 변비, 졸음, 체중 증가, 대사성 부작용 등의 위험성을 높인다[8].

4. Quetiapine

Quetiapine은 400-800 mg/day 정도의 고용량 투여에 대하여 risperidone, olanzapine 등과 마찬가지로 정신분열병과 양극성 조증에 허가를 받았다. 최근에는 150-300 mg/day의 저용량으로 양극성 우울증 단독요법과 주요 우울증에 항우울제와의 부가요법에 허가를 받았다[9]. 또한 일부 연구들에서는 150-300 mg/day의 저용량은 불안장애에도 효과적이라고 보고하였다[10]. Quetiapine은 D2 수용체에는 낮은 친화도를 보이며 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}에는 높은 친화도를 보여 추체외로계 부작용이 적고 인지 기능을 개선하는 효과가 있다. 또한 quetiapine의 대사체인 norquetiapine은 항불안제인 buspirone과 유사한 5-HT_{1a} 수용체 작용 효과와, 항우울제인 venlafaxine, duloxetine 등과 유사한 norepinephrine 재흡수 억제 효과를 보여 항우울, 항불안 효과가 있는 것으로 생각된다[6]. Quetiapine의 부작용으로는 과도한 진정효과가 가장 흔하며, 추체외로계 부작용과 대사성 부작용의 위험성은 상대적으로 낮다.

5. Ziprasidone

Ziprasidone은 다른 비정형 항정신병약물과 마찬가지로 D₂, 5-HT_{2a} 길항작용을 하며, norquetiapine과 같이 norepinephrine 재흡수 억제 작용 및 5-HT_{1a}, 5-HT_{1d} 수용체에 대한 작용을 통하여 항우울, 항불안 효과를 보일 것으로 기대된다. 비록 양극성 우울증 환자를 대상으로 한 연구들에서 일관된 효과가 입증되지는 않았지만, 조증과 동반된 우울 증상, 주요 우울증에서의 부가요법, 치료 저항성 불안장애 등에 대한 연구들에서 저용량의 ziprasidone이 효과적이라는 보고들이 있었다[10,11]. 약동학적으로 ziprasidone은 식사와 함께 복용할 때 흡수와 생체이용률이 높아지는 독특한 성질을 가지고 있다. 부작용 측면에서는 다른 비정형 항정신병약물과는 달리 체중 증가와 대사성 부작용이 거의 없으나 QTc 연장 가능성이 보고된 바 있다[8].

6. Aripiprazole

Aripiprazole은 D₂, D₃ 수용체의 부분 작용제로 대부분의 비정형 항정신병약물과는 다른 작용 기전을 가지고 있다. D₂ 수용체에 대한 작용은 정신병적 증상이나 조증 증상에 대한 효과와 관련되며 D₃ 수용체에 대한 작용은 인지 기능 개선과 항우울 효과와 관계되어 있을 것으로 생각된다. 또한 aripiprazole은 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a}에 대한 작용 역시 가지고 있어 인지 기능 개선, 항우울 효과와 더불어 추체외로계 부작용의 감소 효과를 보일 것으로 기대된다. 다른 비정형 항정신병약물과 마찬가지로 15-30 mg/day의 고용량은 정신분열병이나 양극성 조증에 사용되며, 2-15 mg/day의 저용량은 주요 우울증의 부가요법과 자폐에서의 자극과민성(irritability)에 대한 치료제로 승인을 받았다[6]. 이외 소규모 연구에서 범불안장애, 공황장애 등에도 효과적이라는 결과들이 있었다. 부작용 측면에서는 좌불안석증(akathisia)의 발현 빈도가 약 20% 가까이로 높다는 점이 특징적이다. 그러나 ziprasidone과 마찬가지로 체중 증가나 대사성 부작용의 가능성은 매우 낮다[8].

7. Blonanserin

Blonanserin은 일본에서 개발되어 2010년 국내에 도입되었으며 정신분열병의 치료에 허가 받은 약물이다. 주로 D₂, 3, 5-HT_{2a} 수용체에 길항작용을 나타내어 양성 및 음성 증상 모두에 효과적이다. Haloperidol에 비해서는 추체외로계 부작용이 적으며 risperidone에 비해서는 prolactin 증가가 적다[12]. 국내에서 시행된 risperidone과의 비교 연구에 의하면 효과 면에서는 동등하였고, 부작용면에서는 blonanserin이 다소 우월하였다[13]. 또한 체중 증가 측면에서도 큰 문제가 없는 것으로 알려지고 있다. 일부 연구에 의하면 섬망 증상에도 효과적일 수 있다.

8. Zotepine

Zotepine은 D₁, D₂, 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆, 5-HT₇ 수용체에 작용하며 noradrenaline의 재흡수 억제효과를 보여 양성 증상 및 음성 증상 모두에 효과적이다. 한 연구에 의하면 정신분열병환자의 적대적 행동을 감소시키는데 효과

적이었다. 부작용 측면에서는 체중 증가, 진정 작용, 변비, 입마름, 추체외로계 증상, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase 증가, QTc 연장 등이 있을 수 있다[14]. 고용량에서는 경련의 위험성을 증가시킬 수도 있다.

9. Asenapine

Asenapine은 2009년 미국에서 정신분열병과 양극성 조증에 대한 허가를 받았으며 국내에서는 허가 3상이 진행중인 약물이다. Asenapine 역시 D2, 5-HT_{2a} 수용체에 작용하며, 그 분자 구조는 항우울제인 mirtazapine과 유사하다. 아직까지 우울증과 불안장애에 대한 효과는 불확실하나 5-HT_{1a}, 5-HT_{2c} 등의 수용체에도 작용하는 기전으로 불眠 인지기능 개선과 항우울 효과가 있을 가능성이 높다. 일반적으로 1일 5 mg을 2회에 걸쳐 투여하는 것으로 시작하여 1일 최대 20 mg까지 증량한다. Asenapine은 설하로 복용하며 복용 후 15분간은 음식, 음료를 섭취하지 않아야 한다[6].

10. Lurasidone

Lurasidone은 D2 길항, 5-HT_{1a} 길항, 5-HT₇ 길항 작용을 갖는 비정형 항정신병약물로 가장 최근에 FDA에서 정신분열병 치료제로 승인을 받았다. Ziprasidone과 마찬가지로 음식과 함께 복용하는 경우 생체이용률이 높아지는 특징이 있다. 1일 40 mg의 용량으로 시작하여 최대 1일 80 mg까지 증량할 수 있다. 가장 흔하게 보고된 부작용은 진정작용, 좌불안석증, 구역, 파킨슨양 증상, 초조 등이다. 체중 증가나 대사성 부작용, 그리고 QTc 연장의 가능성은 낮다[15].

11. lloperidone

lloperidone은 2010년 미국 FDA에서 정신분열병 치료제로 승인을 받은 비정형 항정신병약물이다. 다른 비정형 항정신병약물들과 마찬가지로 D2, 5-HT_{2a} 수용체 길항작용을 보이나 5-HT_{1a}, 5-HT_{2c}에 대한 작용 및 norepinephrine 재흡수 억제 작용은 없어서 risperidone과 유사한 약물로 생각되고 있다. 일반적으로 1일 2 mg을 2회에 걸쳐 분복하는 것으로 투여를 시작하고 제 2, 3, 4, 5, 6, 7일에

1일 4, 6, 8, 10, 12 mg을 2회 분복하는 식으로 증량한다. 부작용 측면에서는 QTc 연장의 가능성이 보고되었다[6].

기분조절제/항경련제

기분조절제와 일부 항경련제는 양극성 장애의 단독요법과 치료 저항성 우울증 및 정신분열병의 부가 요법, 인격 장애, 공격적 혹은 폭력적 행동, 충동성 등에 사용되어왔다. 가장 대표적인 기분조절제로는 lithium이 있으며, 이후 carbamazepine, valproate 등의 항경련제가 기분조절제로 1990년대 이후 지속적으로 사용되어 왔다. 그러나 기존의 약물들은 이상적인 기분조절제의 기준인 급성기 조증 및 우울 삽화에 대한 효과, 조증 및 우울 삽화의 재발을 예방하는 효과를 모두 만족시키지는 못하였기 때문에, 새로운 약물을 찾기 위한 시도가 계속되었다[16]. 이에 따라 lamotrigine, topiramate 등의 새로운 항경련제들의 정신과적 질환에 대한 효과가 연구되고 있으며 다양한 정신과적 질환에서 일부 효과적임이 알려지고 있다.

1. Lithium

Lithium은 19세기부터 통풍, 신경 질환, 위장관계 질환 등의 치료에 사용되었으며 이후 19세기 말부터 우울증, 조증 등의 기분장애 치료에 사용되었다. 아직까지 그 작용기전은 명확하지 않으나 세포 내 신호전달 체계와 관련되어 있을 것으로 생각된다[8]. Lithium은 급성기 조증, 양극성 우울증에 1차 약물로 선택되며 유지기 치료에도 효과적이다. 특히 조증 삽화의 기간 중에 정신병적 증상이 동반되는 경우, 조증이 우울증에 선행하는 경우, 질환 경과의 초기에 투여한 경우 치료 효과가 좋은 것으로 알려져 있다[17]. 또한 항우울제 치료에 반응이 없는 주요 우울증 환자에서 부가요법으로 효과적일 수 있고, 정신분열병 환자에서 항정신병약물과의 부가요법이 효과적인 경우가 있다는 결과들이 보고된 바 있다. 이외에 경계선 인격장애 환자, 정신지체와 관련된 공격적 행동에도 사용될 수 있으며 기분 증상에 대한 효과와는 별개로 자살 예방 효과도 있는 것으로 알려져 있다[18]. Lithium 투여 시 가장 흔히 나타나는 부작용은 위장관계 증상과 진전

(tremor)이며 이 외에 장기적 유지 치료 시에는 인지기능장애, 체중 증가가 문제가 된다. Lithium은 신장 기능의 장애를 유발할 수 있으며 또한 갑상선 및 부갑상선의 기능에도 영향을 줄 수 있다[17]. Lithium은 치료지수(therapeutic index)가 좁기 때문에 쉽게 혈중 치료농도를 넘어서 중독 증상을 일으킬 수 있다. 가벼운 경우 위장관 증상이 주로 나타나고 심한 경우 신경학적 증상이 동반되면서 혼수, 사망에 이를 수 있다. Lithium 독성이 의심되는 경우 즉각적으로 lithium 투여를 중단하고 응급으로 lithium 혈중 농도, 전해질, 신장 기능, 심전도 등의 평가를 시행하여야 한다. 또한 위장에 남은 lithium을 제거하고 충분한 수분 공급을 통하여 lithium을 체외로 배출하며 적절한 전해질 농도를 유지하여야 한다.

2. Valproate

Valproate는 valproic acid, sodium valproate, semi-sodium valproate (divalproex sodium)의 형태로 사용되고 있다. 일반적으로 양극성 장애에서는 semisodium valproate 형태로 사용되며, valproate의 형태에 따른 효과의 차이는 분명하지 않다. Valproate의 양극성 장애 급성기 조증과 유지기 치료에 대한 효과는 단독, 병합 투여 요법 모두에서 입증되었으며, 양극성 우울증에도 일부 효과적이다. 특히 양극성 장애 아형 중 lithium으로는 효과가 부족한 혼재성 삽화, 급속 순환형 삽화에서는 valproate가 선호된다[19]. 또한 인격장애 환자의 충동성, 공격성을 감소시키는데 효과적이며, 정신분열병에 항정신병약물과 병합 투여 시에도 효과적이다[19,20]. 부작용 측면에서 흔히 보고되는 부작용은 구역, 구토, 설사 등 위장관계 증상, hepatic transaminase의 증가, 진전과 진정작용 등 신경학적 증상, 식욕 증가와 체중 증가 등이 있는데, 이들은 모두 용량 의존적이며, 치료 초기에 주로 나타난다. 5-10%의 환자에서 머리카락이 빠지는 부작용이 나타날 수 있는데, 이때는 zinc, selenium이 첨가된 비타민을 복용하는 것이 효과적일 수 있다. 이외 드물게 혈소판 감소증, 백혈구 감소증 등 혈액학적 이상과 간 독성이 발생할 수도 있다[8].

3. Carbamazepine

Carbamazepine은 전통적으로 lithium, valproate에 반

응이 없는 양극성 장애에서 사용되어 왔다. 주로 양극성 조증과 유지기에 효과가 있다는 연구들이 있으며 항우울 효과는 항조증 효과에 비해 떨어지는 것으로 생각된다[16]. Carbamazepine은 전형적인 조증보다는 급속순환성, 불쾌성 조증 환자에서 좀 더 효과적일 수 있다. Lithium에 충분한 반응을 보이지 않는 양극성 장애 환자에서 carbamazepine의 부가 요법이 재발 방지 효과를 크게 높일 수 있다는 대규모 연구 결과도 발표된 바 있다[21]. 최근 carbamazepine의 서방형 제제가 개발되어 양극성 조증, 혼재성 삽화에 단독치료에 대한 미국 FDA의 승인을 받았다. 부작용 측면에서는 피부발진, 어지러움, 운동 실조 등의 신경학적 증상, 위장관계 증상이 흔한 편이며 드물게 혈액학적 이상, 간염, 박리성 피부염 등 심각한 부작용의 위험이 있다[16].

4. Lamotrigine

Lamotrigine은 양극성 장애 유지기 치료에서 우울증 삽화의 재발 예방에 효과적이라고 입증된 최초의 약물이며 양극성 장애의 유지기 치료에 허가를 받았다. Lamotrigine은 단독으로 양극성 우울증 삽화의 재발을 지연시켰으며, 양극성 우울증의 치료와 급속 순환형 양극성 장애의 치료에 효과적이라는 결과들이 보고되었다. 그러나 조증에 대한 급성기 치료 및 조증 재발 방지 효과는 미약하다[16]. 가장 흔한 부작용은 두통이며 이외 구역, 발진, 어지러움 등이 보고된다. 특히 피부 발진이 가장 임상적 관심의 대상이 되는데, 이는 0.3% 정도로 드물지만 Steven-Johnson syndrome과 같은 심각한 발진이 나타날 수 있기 때문이다. Lamotrigine 투여와 관련된 발진은 첫 6주 이내에 흔히 생기고, 고용량, 빠른 증량, 또는 valproic acid와 동시 투여 시 위험성이 증가한다. 국내 연구 결과에 의하면 양극성 장애로 lamotrigine을 투여 받은 환자 중 약 12%에서 발진이 발생하였으며, Steven-Johnson syndrome과 같은 심각한 발진은 관찰되지 않았다[22]. 외상후 스트레스장애와 강박장애 등 불안 증상에 효과적이라는 결과도 보고된 바 있다[23].

5. Topiramate

Topiramate는 state-dependent sodium channel 억제

제로 작용하고 ampa/kainite N-methyl-D-aspartate 수용체를 차단하며, gamma-aminobutyric acid (GABA) A 수용체에서 GABA의 작용을 증진시킨다. 양극성 조증에서 효과적이라는 일부 연구들이 있었으나 이중 맹검 연구에서는 위약과 분명한 차이를 보이지는 못하였다[16]. 사회 불안장애, 강박장애 등 불안장애에서 비교적 효과적일 수 있을 것으로 생각되며 외상후 스트레스장애에도 효과적일 수 있다는 결과가 있었으나 일관되지는 못하다[23]. 알코올 의존 환자에게 투여한 결과 음주량이 감소하고 재음주까지의 기간이 연장되는 효과가 보고된 바 있어 알코올 의존 환자에서도 유용할 가능성이 있다[24]. Topiramate를 사용하는 경우 나타날 수 있는 부작용들로는 감각 이상, 두통, 피로감, 식욕 저하 등이 있다.

6. 기타 항경련제들

Oxcarbazepine은 일부 위약 연구들에서 양극성 조증에 효과적일 수 있다는 결과들이 보고된 바 있으나 아직까지 분명한 증거는 없다. Gabapentin은 양극성 장애 조증에 대한 연구에서는 효과가 입증되지 못하였고, 양극성 우울증과 유지기 치료에 일부 효과가 있을 수 있다는 결과가 보고된 바 있다[16]. 이 외에도 gabapentin은 공황장애, 사회불안장애와 같은 불안장애와 알코올 의존 환자에서도 재발을 방지한다는 결과도 보고된 바 있으나 아직 소규모 연구 수준이다[23]. Tiagabine은 GABA 재흡수 억제제로 사회불안장애와 범불안장애에 효과적이라는 결과가 있었으나 역시 아직 일관된 결과라고는 할 수 없다[23]. 공황장애와 외상후 스트레스장애에 대한 연구에서는 분명한 효과가 나타나지 않았다. Pregabalin은 일부 범불안장애 환자에서 benzodiazepine 만큼 효과적이라는 연구가 있었으며 사회불안장애에서도 고용량(600 mg/day)의 경우 위약에 비하여 효과적일 수 있다는 보고가 있었다[23]. 또한 알코올 의존 환자에서 재발 방지 효과를 평가한 개방연구에서 긍정적 결과가 보고된 바 있다[25]. Vigabatrin은 소규모 개방 연구에서 공황장애에서 효과적일 수 있다는 결과가 있었고, levetiracetam은 소규모 개방 연구에서 양극성 조증과 양극성 우울증에 효과적일 수 있다는 결과가 있었다. 공황장애에서도 긍정적

결과가 보고된 바 있다. Riluzole은 glutamate 조절제로, 일부 개방연구에서 범불안장애에 효과적이었으나 아직 임상적 유용성은 분명하지 않다[23]. 전반적으로 볼 때 새로운 항경련제들은 기본장애에서는 분명한 효과가 입증되지는 않고 있으나 불안장애에서 효과적일 가능성이 제시되고 있다.

항우울제

과거 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)가 가장 널리 사용되는 항우울제였으나 최근 20여년간 선택적 serotonin 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)의 사용이 TCA 사용을 추월하였다. 또한 최근 10여 년간은 선택적 serotonin norepinephrine 재흡수 억제제(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)의 사용도 증가하는 추세이다[8]. 일반적으로 항우울제간에 항우울 효과는 큰 차이가 없는 것으로 여겨지고 있지만, 약리적 작용에 따라 항우울 효과 및 부작용 측면에서는 다양한 특성을 보인다.

1. 선택적 serotonin 재흡수 억제제

SSRI는 시냅스 전 신경세포에서 serotonin 재흡수를 선택적으로 차단하여 serotonergic tone을 증가시킨다. 이때 선택적이라는 것은 다른 신경전달계에 비하여 상대적으로 serotonin계에 강하게 작용한다는 의미이다. SSRI계 약물 개개의 특성에 따라 norepinephrine 재흡수 차단, dopamine 재흡수 차단, anticholinergic 효과는 서로 다르게 나타난다. SSRI에는 fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram 등이 있다. SSRI의 일차적 적응증은 주요 우울증의 치료이다. 또한 감정부전장애 등 다양한 우울 증상의 치료에도 이용된다. SSRI의 두번째 적응증은 불안장애이다. 특히 강박장애에서 serotonin계 약물들이 효과적임이 잘 입증되어 있으며 이외 공황장애, 사회불안장애, 범불안장애, 외상후 스트레스장애 등 다양한 불안장애에서도 SSRI가 효과적이다. 이외에도 신경성 대식증 등 식이장애에서 탄수화물에 대한 갈망, 체중, 음식 섭취 등을 조절하여 주는 효과

가 있으며 동반된 기분장애에도 효과적이다. 또한 인격장애와 관련된 분노, 충동성, 공격성에도 효과적이다. SSRI는 부작용 측면에서 이전의 항우울제보다 상대적으로 안전하다는 면에서 사용이 증가되어 왔다. 과잉 투여시에도 치명적인 결과는 드물고, TCA에 비하여 부작용으로 인한 약물 중단율도 낮다. 그러나 특히 초기에 고용량 투여시 위장관계 부작용이 흔하여 이로 인한 약물 중단이 많다[8]. SSRI의 또 다른 흔한 부작용으로는 중추신경계활성화가 있다. SSRI를 복용하는 환자 중 약 10-20% 정도가 치료 과정 중에 불면, 불안, 흥분을 경험한다. 특히 최근에는 성기능 장애에 대한 관심이 증가하면서 SSRI에 의한 성기능 장애의 빈도가 30-40%에 이르는 것으로 나타나 이에 대한 대처 방안들이 연구되고 있다[8]. 또한 사용된 지 20여 년 이상이 경과하면서 장기적 복용시 나타날 수 있는 체중 증가, 위장관계 출혈 가능성 등의 부작용에 대한 관심도 증가하고 있다.

2. 선택적 serotonin norepinephrine 재흡수 억제제

SNRI는 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하는 이중 기전 항우울제로 현재까지 venlafaxine, duloxetine, milnacipran 등이 개발되어 사용되고 있다. Venlafaxine은 SSRI에 비하여 우울 증상의 개선에 빠른 효과를 보이고 반응률과 관해율이 높다는 연구결과들이 있었으나 아직까지 SSRI에 비하여 효과면에서 우월하다고 하기에는 근거가 부족하다[26]. 또한 SNRI 계열 약물들은 불안장애에 효과적인 것으로 알려져 있으며 특히 venlafaxine의 범불안장애에 대한 효과는 입증되어 있다. 이외에도 venlafaxine은 주의력결핍과잉행동장애, 사회공포증 등에도 효과적이라는 보고가 있었다[8]. Duloxetine은 효과 면에서는 venlafaxine과 유사할 것으로 생각되고 있다. 부작용 측면에서는 대부분의 측면에서 SSRI와 유사한 양상을 보인다. 그러나 venlafaxine에서 SSRI와 다른 부작용 중 하나는 고혈압이다. 이는 noradrenergic system에 대한 venlafaxine의 영향에 기인한 것으로 생각되는데, 용량 의존적으로 발생한다. Duloxetine의 경우 혈압 상승은 없는 것으로 알려져 있으나 venlafaxine에 비하여 위장관계 부작용은 좀 더 흔하다[8].

3. 다른 기전의 항우울제들

Bupropion은 dopamine, norepinephrine의 재흡수를 억제하는 항우울제로 여러 유형의 우울 증상에 효과적이다. 항우울제의 경우 조증이나 급속순환형을 유발할 수 있어 양극성 우울증에서의 적용에 논란이 있는 상황에서, bupropion은 이러한 측면에서 비교적 위험성이 낮기 때문에 합리적인 1차 선택 약물로 평가 받고 있다[17]. Bupropion은 또한 금연 치료 약물로 FDA 승인을 받았으며 주의력결핍과잉행동장애에서도 유용하다는 결과들이 있다. 이 외에도 성기능 장애가 드물기 때문에 SSRI 치료 중 성기능 장애가 발생한 환자에서 사용될 수 있다. 그러나 고용량의 경우 간질의 위험성이 증가된다는 보고가 있다[8]. Mirtazapine은 시냅스 전 alpha2-adrenergic receptor를 길항하여 norepinephrine의 방출을 증가시키며, 이는 serotonin 신경 세포의 alpha1-adrenergic receptor를 자극하여 serotonin 방출을 증가시킨다. 또한 5-HT₂, 5-HT₃, H1 수용체를 억제한다. 효과 측면에서 SSRI와 비교할 때 신속한 항우울, 항불안 효과를 보인다는 결과들이 있으며 우울증 이외에 공황장애, 범불안장애, 외상후 스트레스장애 등 다양한 불안장애에도 효과적이다. 그러나 약 50%의 환자에서 나타나는 과도한 진정 작용과 약 20%의 환자에서 나타나는 식욕 증가 및 체중 증가는 장기 복용이 필요한 환자들에게 문제가 될 수 있다[8]. Tianeptine은 다른 항우울제들과는 달리 시냅스에서 serotonin 재흡수를 증가시키고 norepinephrine과 dopamine에는 거의 영향을 주지 않는다. Tianeptine의 작용 기전은 glutamate계에 대한 작용 그리고 신경가소성과 관련되어 있을 것으로 생각된다. 우울, 불안 증상에 단독 요법으로 효과적이며 최근 국내의 연구에 의하면 SSRI에 반응하지 않는 우울증 환자에서 부가요법으로 사용하였을 때 증상 개선 효과를 보였다[27].

4. 새로운 항우울제들

Reboxetine은 선택적 norepinephrine 재흡수 억제제로 우울 증상에 SSRI와 최소한 동등한 효과를 보이는 것으로 나타났으나 아직 국내에서는 사용되지 않는다. Agomelatine은 melatonin의 naphthalene analog로서 melatonin

수용체인 MT1, MT2에 선택적 촉진제로 작용하여 일주기 리듬을 재동기화 시키며 우울 증상을 개선시킨다. 특히 내약성 부분에서 두통, 구역, 피로감 등의 부작용이 관찰되었으나 SSRI, SNRI에 비하여 우월한 것으로 나타났다[28]. Vilazodone은 2011년 1월 주요 우울증 치료에 FDA 승인을 받은 항우울제로 serotonin 재흡수를 억제하며 5-HT1A 수용체에 부분 작용 효과를 나타낸다[29].

결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 최근 10여 년간 새로운 약물들이 개발되고 있으며, 1990년대부터 사용된 약물들은 그 사용 기간이 길어지면서 장기 사용의 영향 역시 밝혀지고 있다. 최근 경향을 종합하면 기존의 약물들은 다양한 질환으로 그 적응증을 넓혀가고 있으며, 질환에 따라 다소의 차이는 있지만 기존의 약물들로는 불충분한 효과를 보이는 경우 병합 요법이 적극적으로 사용되는 경향이 나타나고 있다. 그러나 아직까지 대부분의 정신과적 질환의 생물학적 발병 기전은 불분명한 상황이며, 따라서 치료 효과를 보이고 있는 약물들의 작용 기전 역시 확실하게 설명되지는 못하고 있다. 따라서 향후에는 각 정신과적 질환 별로 특징적인 신경생물학적 기능장애를 구분하고, 세분화된 진단 방법을 통하여 좀 더 개별화된 약물 치료를 시행하려는 노력이 지속되어야 할 것이다.

핵심용어: 정신약물학; 항정신병약물; 기분조절제; 항경련제; 항우울제

REFERENCES

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2011 Sep 9]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593-602.
- Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of neuropsychiatry. Seoul: Jungangmunhwa; 2005.
- Ahn YM, Kim DJ, Kwon JS, Bahk WM, Lee HS, Kim YS. Korean medication algorithm projects for major psychiatric disorders (I): the benefit and risk of algorithm and the general considerations of developing medication algorithm. Korean J Psychopharmacol 2002;13:18-29.
- Schwartz TL, Stahl SM. Treatment strategies for dosing the second generation antipsychotics. CNS Neurosci Ther 2011; 17:110-117.
- Mathews M, Muzina DJ. Atypical antipsychotics: new drugs, new challenges. Cleve Clin J Med 2007;74:597-606.
- Lee HS. Clinical neuropsychopharmacology. Seoul: ML Communication; 2009.
- Seo HJ, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological mechanisms and application to treatment. Korean J Psychopharmacol 2007;18:384-392.
- Gao K, Sheehan DV, Calabrese JR. Atypical antipsychotics in primary generalized anxiety disorder or comorbid with mood disorders. Expert Rev Neurother 2009;9:1147-1158.
- Woo YS, Bahk WM, Jo SH, Yoon BH, Lee JG, Kim W, Jeong JH, Seo JS, Min KJ, Jon DI. Effect of initial ziprasidone dose on treatment outcome of Korean patients with acute manic or mixed episodes. Psychiatry Investig 2011 Aug 2 [Epub].
- Deeks ED, Keating GM. Blonanserin: a review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2010;24:65-84.
- Yang J, Bahk WM, Cho HS, Jeon YW, Jon DI, Jung HY, Kim CH, Kim HC, Kim YK, Kim YH, Kwon JS, Lee SY, Lee SH, Yi JS, Yoon BH, Kim SH. Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. Clin Neuropharmacol 2010;33:169-175.
- Green B. Zotepine: a clinical review. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5:181-186.
- Citrome L. Iloperidone, asenapine, and lurasidone: a brief overview of 3 new second-generation antipsychotics. Postgrad Med 2011;123:153-162.
- Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. J Ment Health 2010;19:127-141.
- Bahk WM, Jon DI. Bipolar disorder. Seoul: Sigma press; 2009.
- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 10:5-12.
- Altamura AC, Lietti L, Dobra C, Benatti B, Arici C, Dell'Osso B. Mood stabilizers for patients with bipolar disorder: the state of the art. Expert Rev Neurother 2011;11:85-99.
- Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of im-

- pulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:93-98.
21. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-478.
 22. Woo YS, Bahk WM, Jon DI, Joo YH, Kim W, Seo JS, Ahn YM, Chung SK, Won SH, Shin YC, Yoon BH, Jung SH, Seok JH, Lee YS, Kim Y, Min KJ. Rash in adult patients receiving lamotrigine to treat bipolar I disorder in Korea: a multicenter, prospective, naturalistic, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1147-1152.
 23. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:839-854.
 24. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010;167:630-639.
 25. Soyka M, Rosner S. Emerging drugs to treat alcoholism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:695-711.
 26. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819-1834.
 27. Woo YS, Bahk WM. Is tianeptine in a class of its own? Pharmacological profiles and clinical use of tianeptine. *Korean J Psychopharmacol* 2010;21:173-182.
 28. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 Aug 10 [Epub]. DOI:10.1016/j.euro-neuro.2011.07.004.
 29. Lindsey WT. Vilazodone for the treatment of depression. *Ann Pharmacother* 2011;45:946-953.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 정신과의 다양한 영역에서 시행되고 있는 정신약물학적 치료에 대한 최신 지견을 고찰한 것으로, 현재 정신과 영역에서 가장 중요한 약물인 비정형 항정신병약물, 기분조절제 및 항경련제, 항우울제에 대한 소개 및 개괄적인 효능을 제시하고 있다. 최근 정신과적 질환의 약물치료에서는 비정형 항정신병약물과 기분조절제 및 항경련제가 다양한 정신과적 질환에 효과적이라는 근거가 제시되고 있어, 정신병적 증상에는 항정신병약물, 기분 증상에는 기분조절제, 우울 증상에는 항우울제 치료라는 전통적인 패러다임이 깨지고 있다. 이에 본 논문에서 서술하고 있는 바와 같이 기존의 약물에 추가된 새로운 적응증을 숙지하는 것은 실제 임상에 많은 도움이 될 것이다. 또한 정신과적 질환의 생물학적 원인론에 대한 연구 결과들을 바탕으로 새로운 치료 약물들이 개발되어 사용되고 있어 본 논문에서 새로운 약물들에 대한 정보를 제시하고 있는 점도 의미가 있다고 판단된다.

[정리:편집위원회]